

Valérie Parlier et Jacqueline Schoumans¹

Révision cytogénétique des néoplasies myéloïdes et leucémie aiguë dans la classification OMS 2016

L'édition 2016 de la classification OMS des néoplasies myéloïdes et leucémie aiguë est une révision de la version 2008 avec le but d'intégrer les informations récentes [1]. Un résumé des modifications «cytogénétiques» avec un descriptif de quelques nouvelles entités provisoires sont présentés ci-dessous.

Les néoplasies myéloprolifératives

Critères cytogénétiques pour définir la phase accélérée de la leucémie myéloïde chronique (LMC)

Présence d'anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA) de type «major route» (Table 1), d'un **caryotype complexe** ou d'une **anomalie en 3q26.2** «t(3;21)(q26;q22), inv(3)(q21q26)» au diagnostic ou dans la phase chronique de la maladie. L'acquisition de nouvelles anomalies chromosomiques clonales dans les cellules Ph⁺ pendant la thérapie constitue une évolution clonale cytogénétique qui s'associe généralement à la progression de la maladie.

Néoplasies myéloïdes et lymphoïdes avec éosinophilie et un réarrangement de PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 ou avec PCM1-JAK2

Nouvelle entité provisoire: Néoplasies myéloïdes/lymphoïdes avec PCM1-JAK2

Cette néoplasie myéloïde (très rarement une leucémie lymphoblastique de type B ou T) se caractérise par la présence d'une translocation balancée t(8;9)(p22;p24.1); PCM1-JAK2 (fig. 1). Les patients traités par un inhibiteur de JAK2 comme le ruxolitinib entrent en rémission cytogénétique complète et montrent une réduction massive du transcrit de fusion PCM1-

JAK2. Le traitement par le ruxolitinib semble plus efficace quand JAK2 est activé par une translocation plutôt qu'une mutation ponctuelle. Il est à signaler que les autres néoplasies avec réarrangement JAK2 comme la t(9;12)(p24.1;p13.2); ETV6-JAK2 et la t(9;22)(p24.1;q11.2); BCR-JAK2 ne font pas partie de cette entité.

Syndromes myélodysplasiques (SMD)

SMD avec délétion 5q isolée

La présence d'une del(5q) isolée s'associe à la catégorie cytogénétique à pronostic favorable dans le système de score pronostic international révisé (IPSS-R). La présence d'une seule anomalie additionnelle à del(5q) ne péjore pas le pronostic favorable associé à cette entité, exception faite d'une monosomie 7 ou d'une délétion en 7q qui s'associent automatiquement à la catégorie cytogénétique à pronostic défavorable du score IPSS-R.

La recherche des mutations TP53 dans les SMD avec del(5q) isolée est recommandée dans la classification OMS 2016, car elle permet de stratifier cette entité en deux sous-groupes de pronostic distincts. La présence d'une mutation TP53 péjore la réponse au traitement par la lénalidomide et s'associe à un pronostic défavorable. Une étude récente par puce à ADN a montré que ce sont les délétions de grande taille (>70 Mb) qui semblent être corrélées à la présence d'une mutation TP53.

Revision der zytogenetischen Kriterien zur Einteilung myeloischer Neoplasien und akuter Leukämien in der WHO-Klassifikation 2016

Auch in der WHO-Klassifikation 2016 sind zytogenetische Methoden wie die konventionelle zytogenetische Analyse (Karyotypisierung mittels G-Bänderung), die Analyse anhand von Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) sowie die molekulare Karyotypisierung (Analyse per DNA-, CGH- und SNP-Microarray) zum Nachweis zahlreicher Gen-Rearrangements nach wie vor aktuell. Die zytogenetische Analyse ist eines der Kriterien für die Diagnostik, Risikostratifikation und Beurteilung der Ansprache auf die Therapie. Nachfolgend finden Sie eine Zusammenfassung der in der WHO-Klassifikation 2016 geänderten zytogenetischen Einteilungskriterien sowie die Beschreibung einiger neuer vorläufiger Entitäten für myeloische Neoplasien und akute Leukämien.

Leucémie aiguë myéloïde (LAM)

LAM avec anomalies génétiques récurrentes

Une mise à jour du nom des gènes et de leur localisation avec une définition plus précise des points de cassure est proposée. Par exemple «LAM avec t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL» devient «LAM avec t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A». «LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3); RPN1-EVI1» devient «LAM avec inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3); GATA2-MECOM».

Nouvelle entité provisoire:

LAM avec BCR-ABL1

Dans cette rare entité, la t(9;22)(q34.1;q11.2) ou variante peut s'observer en tant qu'anomalie unique ou associée à d'autres anomalies. Le type d'anomalies additionnelles (+8, +Ph, i(17)(q10), +19 versus inv(16), -7/del(7q) ou des anomalies cytogénétiques associées aux MDS) peut permettre le diagnostic différentiel entre la crise blastique myéloïde d'une LMC et une LAM de novo. La coexistence de métaphases normales au diagnostic semble plus fréquente dans les LAM avec BCR-ABL1.

Des résultats préliminaires par puces à ADN indiquent que contrairement au LMC en crise blastique myéloïde, les LAM avec BCR-ABL1 présentent des caractéristiques de maladie lymphoïde, plus particulièrement une délétion des gènes de récepteurs d'antigènes (IGH, TCR), de IKZF1 et/ou de CDKN2A permettant ainsi un diagnostic différentiel.

¹ Dr Valérie Parlier et Prof. Jacqueline Schoumans, Unité de génétique du Cancer, Service de génétique médicale, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois.

ACA: anomalies cytogénétiques additionnelles	
«Major route»	+ der(22)t(9;22)(q34.1;q11.2) = second chromosome de Philadelphie (= +Ph)
	trisomie 8
	i (17)(q10) i = isochromosome
	ider(22)(q10)t(9;22)(q34.1;q11.2) = iPh
	trisomie 19
«Minor route»	Autres anomalies

Tableau 1: Anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA) de types «major et minor routes» observées dans la leucémie myéloïde chronique.

Nouvelle entité provisoire: LAM avec RUNX1 muté

La mutation RUNX1, qui s'associe à un pronostic défavorable, s'observe généralement en présence d'un caryotype normal, ou d'un caryotype non complexe. Elle s'associe significativement à la présence d'une trisomie 13 ou d'une monosomie 7/del(7q) (LAM secondaires). Par contre elle ne s'observe généralement pas conjointement avec l'une ou l'autre des anomalies décrites dans la catégorie OMS des LAM avec anomalies génétiques récurrentes.

LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies

La del(9q) ne fait plus partie des anomalies cytogénétiques liées à une myélodysplasie à cause de son manque de signification pronostique et de son association avec les mutations NPM1 ou CEBPA biallélique, qui sont classées maintenant dans des entités distinctes.

Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B (LAL-B)

LAL-B avec hypodiploïdie (<44 chromosomes)

Sous-groupe LAL-B de faible hypodiploïdie (32 à 39 chromosomes)

Cette entité se caractérise par la perte récurrente des chromosomes 3, 4, 7, 9, 12, 13, 15, 16, 17 et 20 et une fréquence remarquablement élevée de mutations (somatique ou germinale) du gène TP53. Des microdélétions dans les gènes CDKN2A/2B et/ou RB1 et une mutation de IKZF2 ont été rapportées dans cette entité.

Nouvelle entité provisoire: LAL-B, BCR-ABL1-like

Les LAL BCR-ABL1-like ne présentent pas de gène de fusion BCR-ABL1 et donc pas de t(9;22)(q34.1;q11.2). Le gène CRLF2 localisé en Xp22.3/Yp11.3

est dérégulé dans environ 50% des patients soit par un réarrangement IGH-CRLF2 ou par une délétion dans la région pseudoautosomale 1 (PAR1) entraînant l'expression du transcrite de fusion de P2RY8-CRLF2. Ces anomalies s'observent également dans 50% des LAL liées à un syndrome de Down. Les analyses par puces à ADN ont mis en évidence une microdélétion en 5q33 qui entraîne la juxtaposition des gènes EBF1 et PDGFRB. Le gène de fusion EBF1-PDGFRB peut résulter également d'une translocation balancée ou d'un réarrangement complexe. Une délétion de IKZF1 et de CDKN2A/B s'observe fréquemment, mais ces délétions s'observent également dans d'autres types de LAL. Ces patients bénéficient d'une excellente réponse au traitement par des inhibiteurs de tyrosine kinase, même après échec d'un traitement conventionnel.

Nouvelle entité provisoire: LAL-B avec iAMP21

L'amplification intrachromosomique du chromosome 21 (iAMP21) est détectée par FISH avec une sonde spécifique pour le gène RUNX1, qui révèle au moins 5 copies du gène (ou ≥ 3 copies additionnelles sur un même chromosome 21). Les anomalies secondaires spécifiques à cette entité comprennent un gain des chromosomes X, 10 et 14 en l'absence d'une haute hyperdiploïdie ou -7/del(7q), del(11q) incluant le gène KMT2A(MLL), un réarrangement P2RY8-CRLF2 et des délétions de IKZF1, CDKN2A, PAX5, ETV6 et RB1. Les porteurs d'une translocation robertsonienne constitutionnelle rob(15;21)(q10;q10)c ont un risque plus élevé de développer une LAL-B de type iAMP21.

Correspondance:
Jacqueline.Schoumans@chuv.ch

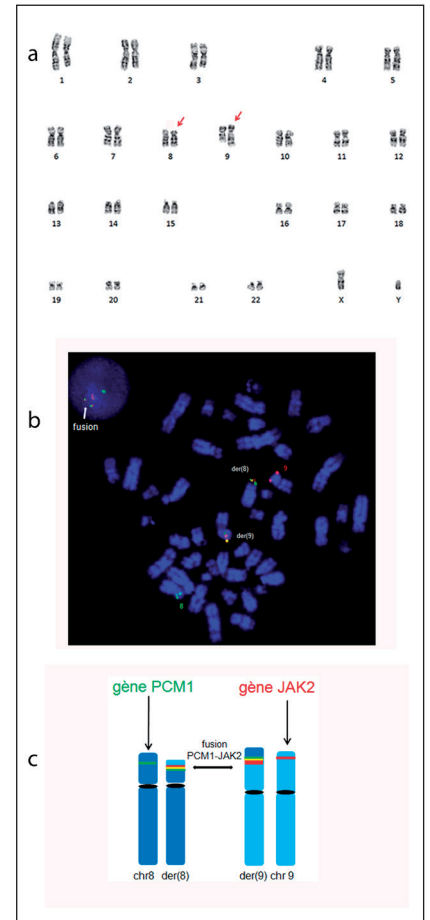


Figure 1:

a) Caryotype en bandes G; 46,XY,t(8;9)(p22;p24.1) les flèches rouges indiquent les chromosomes 8 et 9 anormaux.

b) FISH métaphasique et interphasique du réarrangement PCM1-JAK2. La sonde verte couvre le gène PCM1 en 8p22, la sonde rouge couvre le gène JAK2 en 9p24.1. La juxtaposition des signaux rouges et verts sur les chromosomes dérivatifs correspond aux gènes de fusion. Le noyau interphasique contient un signal vert isolé (chr 8 normal), un signal rouge isolé (chr 9 normal) et deux signaux jaunes (gènes de fusion).

c) Idéogrammes des chromosomes 8 et 9 avec la représentation schématique de la translocation réciproque t(8;9)(p22;p24.1); la fusion des gènes PCM1-JAK2 est indiquée par la co-localisation des sondes rouges-jaunes-vertes.

Références

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405.